



بررسی میزان تاثیر کموتراپی اینترابدومینال در کاهش چسبندگی داخلی شکمی در موش‌های صحرایی لاپاراتومی شده

Efficacy of intra-abdominal chemotherapy on reducing adhesion bands in rats undergoing laparotomy



علوم پزشکی
قزوین



منابع



اطلاعات
تفضیلی



مجری و
همکاران



صفحه نخست
سامانه

چاپ
صفحه

مجریان: محمدرضا امیریگللو، زهرا فراهانی نیک

کلمات کلیدی: کموتراپی، اینترابدومینال، چسبندگی داخلی شکمی



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۲۳۷۶
عنوان فارسی طرح	بررسی میزان تاثیر کموتراپی اینترابدومینال در کاهش چسبندگی داخلی شکمی در موش‌های صحرایی لاپاراتومی شده
عنوان لاتین طرح	Efficacy of intra-abdominal chemotherapy on reducing adhesion bands in rats undergoing laparotomy
کلمات کلیدی	کموتراپی، اینترابدومینال، چسبندگی داخلی شکمی
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۹۰
ضرورت انجام تحقیق	نتایج این مطالعه می تواند مقدمه ای برای شروع مطالعات مداخله گر و کارآزمایی های بالینی برای کاهش میزان چسبندگی در گروه خاصی از بیماران با استفاده از دوزهای مختلف کموتراپی باشد.
هدف کلی	بررسی میزان تاثیر کموتراپی اینترابدومینال در کاهش چسبندگی داخلی شکمی در موشهای صحرایی لاپاراتومی شده
خلاصه روش کار	در این مطالعه که در سال ۹۵ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام خواهد شد ۴۰ عدد موش صحرایی با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم که همگی از جنس نر می باشند به صورت تصادفی و blind توسط جراح در چهار گروه ده تایی به صورت دو گروه مورد و دو گروه شاهد تقسیم خواهد شد و پس از بیهوشی با کتامین و زیلازین در شرایط استریل تحت لاپاراتومی قرار می گیرند. قبل از بستن شکم در دو گروه مورد داروی کموتراپی سیس پلاتین که به صورت

استریل تهیه شده تزریق خواهد شد و در دو گروه شاهد سرم نرمال سالین تزریق خواهد شد. یک گروه از مورد و یک گروه از شاه

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
محمدرضا امیریگللو	مجری اصلی / استاد راهنما اول	اجراء طرح	دستیاری	mohammadrezaamirbaigloo@gmail.com
زهرا فراهانی نیک	مجری اصلی / استاد راهنما اول	استاد راهنما	دکترای تخصصی	dr.zfaraninik@gmail.com
مرجان نصیری اصل	مشاور علمی	اجراء طرح	دکترای PHD	marjannassiriaslm@gmail.com
زهره یزدی	مشاور آماری	آنالیز آماری	تخصص	yazdizohreh@yahoo.com

اطلاعات تفصیلی	
عنوان	متن
چکیده طرح	
پیشینه طرح	
فهرست کلی فصول	
هدف از اجرا	در این مطالعه بر آن هستیم در قالب مطالعه ای کارآزمایی تجربی به بررسی این نظریه بپردازیم. برای آن که بتوان به تحقیق در این مسئله پرداخت قدم اول آن است که بتوان به طور صحیح و به دقت و در عین حال قابل تکرار میزان چسبندگی را ارزیابی و طبقه بندی کرد. در این زمینه اختلاف نظر بسیار زیاد داشت و روش های مختلفی ارائه شده است. برای آنکه ابهامی در این مورد وجود نداشته باشد و در عین حال به اهداف فوق دست یافته شود از شاخص چسبندگی صفاق (۱۲) استفاده شده است که در روش کار بیشتر در مورد آن توضیح داده شده است.
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- میزان چسبندگی داخلی شکمی در جراحی دوم در موش های که پس از جراحی اول کموتراپی اینترابدومینال دریافت کرده اند و موش های که پس از جراحی اول کموتراپی اینترابدومینال دریافت نکرده اند تفاوتی وجود دارد. ۲- میزان چسبندگی داخل شکمی در جراحی دوم در موش های که پس از جراحی اول کموتراپی اینترابدومینال دریافت کرده اند و موش های که پس از جراحی اول کموتراپی اینترابدومینال دریافت نکرده اند براساس فاصله زمانی از جراحی اول و کموتراپی اینترابدومینال تفاوتی وجود دارد.
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و	

کلید واژه های فارسی	کموترابی، اینترآبدومینال، چسبندگی داخلی شکمی
روش پژوهش و تکنیک‌های اجرایی	در این مطالعه که در سال ۹۵ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام خواهد شد ۴۰ عدد موش صحرایی با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم که همگی از جنس نر می‌باشند به صورت تصادفی و blind توسط جراح در چهار گروه ده تایی به صورت دو گروه مورد و دو گروه شاهد تقسیم خواهد شد و پس از بیهوشی با کتامین و زیلازین در شرایط استریل تحت لاپاراتومی قرار می‌گیرند. قبل از بستن شکم در دو گروه مورد داروی کموترابی سیس پلاتین که به صورت استریل تهیه شده تزریق خواهد شد و در دو گروه شاهد سرم نرمال سالین تزریق خواهد شد. یک گروه از مورد و یک گروه از شاهد پس از گذشت دو هفته مجدداً لاپاراتومی و محل آسیب وارد شده به احشا و جدار شکم مورد بررسی قرار خواهد گرفت. و درجه چسبندگی از صفر تا ۳ ثبت خواهد شد سپس آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS صورت خواهد گرفت. پس از گذشت چهار هفته یک گروه دیگر از مورد و یک گروه دیگر از شاهد مورد لاپاراتومی مجدد قرار خواهند گرفت و بررسی خواهند شد. گرید صفر: هیچ گونه چسبندگی وجود ندارد. گرید ۱: چسبندگی ظریف که به آهستگی آزاد می‌شود. گرید ۲: باندهای فیبروزه که نیز به آهستگی دارند. گرید ۳: چسبندگی های سخت و وسیع که نیاز به جدا کردن با قیچی دارند.
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	با توجه به تعداد نمونه مطالعه‌های مشابه و محدودیت در انتخاب حیوانات ۴۰ عدد موش صحرایی که در دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند.
کلید واژه های فارسی بازنگری شده	
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	<p>۱. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery. The Cochrane Library. ۲۰۰۹ Jan ۱. ۲. Ahmad G, Duffy J, Farquhar C, Vail A, Vanderkerchove P, Watson A, Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. The Cochrane Library. ۲۰۰۸ Jan ۱. ۳. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions. Dtsch Arztebl Int. ۲۰۱۰; ۱۰۷(۴۴):۷۶۹-۷۵. ۴. Lauder CI, Garcea G, Strickland A, Maddern GJ. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject. Digestive surgery. ۲۰۱۰ Sep ۱۶; ۲۷(۵):۳۴۷-۵۸. ۵. Cheung JP, Tsang HH, Cheung JJ, Harry HY, Leung GK, Law WL. Adjuvant therapy for the reduction of postoperative intra-abdominal adhesion formation. Asian Journal of Surgery. ۲۰۰۹ Jul ۳۱; ۳۲(۳):۱۸۰-۶. ۶. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. The American Journal of Surgery. ۲۰۱۱ Jan ۳۱; ۲۰۱(۱):۱۱۱-۲۱. ۷. The Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Control</p>

and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. Fertility and Sterility. ۲۰۰۶;۸۶(۵, Supplement):S۱-S۵. ۸. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vanderkerchove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. The Cochrane Library. ۲۰۰۶ Jan ۱. ۹. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. ۲۰۱۰ Jun ۳۰;۱۵۰(۲):۱۱۱-۸. ۱۰. Audhuy B, Cappelaere P, Martín M, Cervantes A, Fabbro M, Rivière A, Khayat D, Bleiberg H, Faraldi M, Claverie N, Aranda E. A double-blind, randomised comparison of the anti-emetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. European journal of cancer (Oxford, England: ۱۹۹۰). ۱۹۹۶ May;۳۲(۵):۸۰۷-۱۳. ۱۱. Kehoe SM, Williams NL, Yakubu R, Levine DA, Chi DS, Sabbatini PJ, Aghajanian CA, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Incidence of intestinal obstruction following intraperitoneal chemotherapy for ovarian tubal and peritoneal malignancies. Gynecologic oncology. ۲۰۰۹ May ۳۱;۱۱۳(۲):۳۲۸-۳۳۰. ۱۲. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, Capponi MG, Sartelli M, Di Saverio S, Cucchi M, Lazzareschi D. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. World Journal .of Emergency Surgery. ۲۰۱۳ Jan ۳۱;۸(۱):۱

خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
WhatRequirementsAreMet	
ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	با توجه به تعداد نمونه مطالعه ۱-های مشابه و محدودیت در انتخاب حیوانات ۴۰ عدد موش صحرایی که در دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند.
بیان مسأله و بررسی متون	چسبندگی های داخل شکمی که به دنبال جراحی و التهاب ناشی از آن ایجاد می شوند، بسیار شایع هستند و شیوع را بین ۵۰-۱۰۰ درصد در جراحی های لگن گزارش کرده اند. چسبندگی های داخل شکمی می توانند موجب انسداد-درد شکم- ناباروری و بستری در بیمارستان و جراحی مجدد گردند. این مسأله به ویژه در بیمارانی که به علت کانسره های مختلف تحت عمل جراحی

و گاهی جراحی های مکرر قرار می گیرند بیشتر می توانند مسأله ساز باشد. بیمارانی که به علت کانسر تحت جراحی قرار می گیرند، در برخی از موارد برای کاهش میزان وسعت تومور یا کاهش میزان وسعت متاستازها و برای موفقیت آمیز بودن عمل جراحی (resectable شدن تومور) قبل از جراحی تحت کموتراپی قرار می گیرند. هدف ما در این مطالعه مشاهده ای آن است که بررسی کنیم آیا میزان چسبندگی در افرادی که برای بار دوم لاپاراتومی می شوند و قبلاً تحت کموتراپی اینترابدومینال استاندارد قرار گرفته اند نسبت به کسانی که برای دوم لاپاراتومی می شوند و قبلاً کموتراپی دریافت نکرده اند کاهش یافته است یا خیر و در واقع بررسی کنیم که آیا کموتراپی در کاهش چسبندگی های داخل شکمی نقش دارد یا خیر تا در صورت مثبت بودن این قضیه بر ضرورت و پروتکل های استاندارد این مسأله تأکید بیشتری شود. بررسی متون چسبندگی های شکم و لگن ممکن است به دنبال جراحی های شکم و یا لگن ایجاد شود. شیوع چسبندگی های داخل شکم را به دنبال جراحی های شکم تا حدود ۹۵ درصد گزارش کرده اند (۱). در جراحی های لگن این میزان ۱۰۰-۵۰ درصد گزارش شده است (۲). این چسبندگی ها می توانند باعث انسداد روده، درد مزمن لگنی، دیسپارونی، ناباروری و عوارض بیشتر در عوامل جراحی بعدی شوند (۳). این مسئله به ویژه در بیمارانی که به علت کانسرهای مختلف تحت عمل جراحی و گاهی جراحی های مکرر قرار می گیرند بیشتر می تواند مسأله ساز باشد. علی رغم آن که تمام جراحان با این عارضه آشنا هستند ولی کمتر اقداماتی بصورت روتین معمول صورت می گیرد تا از این عارضه جلوگیری شود (۴). روش های مختلفی برای جلوگیری از چسبندگی و یا کاهش آن پیشنهاد شده است. برخی از این مطالعات در سلول های حیوانی بوده اند. داروها و ترکیبات شیمیایی مختلفی استفاده شده اند. برخی از این داروها و ترکیبات به صورت سیستمیک مورد استفاده قرار گرفته اند و برخی نیز به صورت اینتراپرتیونال استفاده شده اند. برخی از ترکیبات در واقع عوامل فیزیکی (Mechanical barriers) برای جلوگیری از ایجاد چسبندگی می باشند (۲). از جمله این مواد می توان به ترکیبات هیالورونیک اسید، ترکیبات متیل سلولز، فویل های کلاژن و ترکیبات غیرفیبروز اشاره کرد که در این زمینه چندین مرور نظام مند و غیرنظام مند چاپ شده است (۷ و ۵ و ۶). در مقاله ای که در (۲) Cochrane به چاپ رسیده است به این نتیجه رسیده اند که در بین این موانع فیزیکی Intercede در کاهش چسبندگی هم به دنبال جراحی لاپاراسکوپ و هم لاپاراتومی به نظر می رسد مؤثر باشد. گورتکس (Gore-Tex) هم از Intercede و هم از دارونما مؤثرتر بوده است. ولی شواهد در مورد گورتکس کمتر بوده است. در مورد سپرافیل (Seprafilm) شواهد مؤثر بودن از این هم کمتر است ولی در مورد فیبرین (Fibrin sheet) شواهدی دال بر مؤثر بودن وجود ندارد. در مورد عوامل غیرفیزیکی هم در مقاله دیگری که در (۸) Cochrane چاپ شده است هیچ شواهدی دال بر مفید بودن استروئیدها- دکستران- ایپودکسترین- اسپری ژل- هپارین- پرومتازین وجود نداشته است ولی ترکیبات حاوی هیالورونیک اسید مثل اینترژل (Interjel و Sepra coat ممکن است سودمند باشد البته توجه شود که نتایج متفاوت با نتایج فوق در مطالعات دیگر یافت شده است که می تواند مربوط به شکل طراحی مطالعه، جمعیت مورد مطالعه و عوامل مخدوش کننده مختلف باشد (۳). باید توجه شود که دو بررسی فوق در مورد جراحی های لگنی بوده است. در مورد جراحی داخل شکمی هم بررسی دیگری در Cochrane به انتشار رسیده است (۱) که در آن به بررسی نقش HA/CMC (غشای هیالورونیک اسید کربوکسی متیل سلولز) و هیالورونات فریک پرداخته شده است که HA/CMC باعث کاهش چسبندگی و وسعت آن شده است ولی میزان انسداد روده منجر شونده به جراحی را کاهش نداده است. مطالعه مربوط به هیالورونیک فریک به علت موربیدیتی و ایلئوس بیشتر زود هنگام خاتمه داده شده بود. مطالعات دیگری هم مربوط به ترکیبات دیگری چون ایندومتاسین،

NAC، فیناسترید، آسپرین، انواع مختلف آنتی بیوتیک ها، کلشی سین و مدرکی پروژسترون و ... انجام شده است (۱۰). در مورد کموتراپی و نقش آن در ایجاد یا پیشگیری از چسبندگی ها داده های کمی وجود دارد. به نظر می رسد که کموتراپی اینتراپریتونئال تجویز شده در کانسر های تخمدان باعث افزایش چسبندگی می شود (۱۰ و ۱۱) البته به نظر می رسد قسمتی از این چسبندگی ها مرتبط با بیماری زمینه ای می باشد نه تجویز این داروها. ولی تجربیات اساتید حاکی از آن است که به نظر می رسد میزان چسبندگی در افرادی که قبلاً تحت کموتراپی اینترابدومینال قرار گرفته اند در جراحی دوم کاهش یافته است. در این مطالعه بر آن هستیم در قالب مطالعه ای کارآزمایی تجربی به بررسی این نظریه بپردازیم. برای آن که بتوان به تحقیق در این مسئله پرداخت قدم اول آن است که بتوان به طور صحیح و به دقت و در عین حال قابل تکرار میزان چسبندگی را ارزیابی و طبقه بندی کرد. در این زمینه اختلاف نظر بسیار زیاد داشت و روش های مختلفی ارائه شده است. برای آنکه ابهامی در این مورد وجود نداشته باشد و در عین حال به اهداف فوق دست یافته شود از شاخص چسبندگی صفاق (۱۲) استفاده شده است که در روش کار بیشتر در مورد آن توضیح داده شده است.



منابع

1. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Intra?peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non?gynaecological abdominal surgery. The Cochrane Library. 2009 Jan .1
2. Ahmad G, Duffy J, Farquhar C, Vail A, Vanderkerchove P, Watson A, Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. The Cochrane Library. 2008 Jan 1
3. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(44):769-75
4. Lauder CI, Garcea G, Strickland A, Maddern GJ. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject. Digestive surgery. 2010 Sep .16;27(5):347-58
5. Cheung JP, Tsang HH, Cheung JJ, Harry HY, Leung GK, Law WL. Adjuvant therapy for the reduction of postoperative intra-abdominal adhesion formation. Asian Journal of Surgery. 2009 Jul 31;32(3):180-6
6. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. The American Journal of Surgery. 2011 Jan .31;201(1):111-21
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Control and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. Fertility and Sterility. 2006;86(5, Supplement):S1-S5
8. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vanderkerchove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. The Cochrane Library. 2006 Jan 1
9. Kamel RM. Prevention of postoperative peritoneal adhesions. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010 Jun 30;150(2):111-8
10. Audhuy B, Cappelaere P, Mart?n M, Cervantes A, Fabbro M, Rivière A, Khayat D, Bleiberg H, Faraldi M, Claverie N, Aranda E. A double-blind,

randomised comparison of the anti-emetic efficacy of two intravenous doses of dolasetron mesilate and granisetron in patients receiving high dose cisplatin chemotherapy. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990). 1996 May;32(5):807-13

Kehoe SM, Williams NL, Yakubu R, Levine DA, Chi DS, Sabbatini PJ, Aghajanian CA, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Incidence of intestinal obstruction following intraperitoneal chemotherapy for ovarian tubal and peritoneal malignancies. *Gynecologic oncology*. 2009 May 31;113(2):228-32

Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, Capponi MG, Sartelli M, Di Saverio S, Cucchi M, Lazzareschi D. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. *World Journal of Emergency Surgery*. 2013 Jan 31;8(1):1
